591.19

Über das Verhalten des Chinons

im tierischen Organismus.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

vorgelegt und nebst den beigefügten Thesen

öffentlich verteidigt

am Sonnabend den 18. März 1893, mittags 12 Uhr,

von

Sally Cohn,

prakt. Arzt.

Opponenten:

Herr **Julius Frohmann,** prakt. Arzt.

Herr **Max Neumann,** prakt. Arzt.

Königsberg i. Pr.

Hartungsche Buchdruckerei.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153514_0094

Seinem hochverehrten Lehrer

Herrn Geheimen Medicinalrat

Professor Dr. M. Jaffe

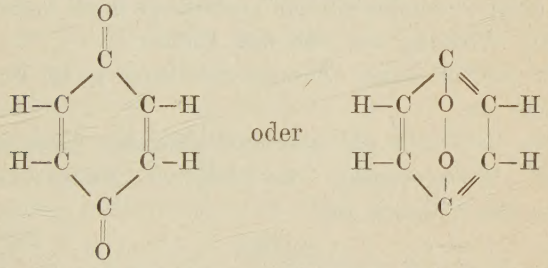
in Dankbarkeit gewidmet

vom

Verfasser.

Das Chinon entsteht durch Substitution zweier H in der p. Stellung im Benzol-Kern durch 2 O. Diese beiden O sind — nach der jetzt üblichen Annahme — entweder nur an C oder noch unter einander gebunden (Graebe, Annalen der Chemie und Pharmacie Bd. 146, S. 1—65).

Es würde demnach folgendermassen aussehen:



Es besteht aus langen, gelben, monoklinen Prismen, riecht durchdringend chlorähnlich, Schmelzpunkt: 115,7°.

Die ersten Aufzeichnungen über das Chinon finden sich in den Annalen der Chemie Bd. 27, p. 268, Jahrgang 1838, und stammen von Woskresensky. Er nennt den Körper „Chinoyl" und stellt ihn durch gelindes Erhitzen von chinasauren Salzen mit Braunstein und verdünnter Schwefelsäure dar. — Die zweite Arbeit, welche über diese Substanz erschien, war von Woehler herausgegeben im Jahre 1844 (Annalen Bd. 51, p. 152).

Auch er stellt das Chinon aus Chinasäure, Braunstein und Schwefelsäure dar wie Woskresensky. Was

die allgemeinen Eigenschaften des Chinons betrifft, so giebt er folgendes an:

„Es hat grosse Krystallisationsfähigkeit. Nach dem Schmelzen erstarrt es krystallinisch. In siedendem Wasser ist es in grosser Menge mit gelbroter Farbe löslich und krystallisiert dann beim Erkalten in langen, aber weniger durchsichtigen Prismen, die auch dunkler und weniger schön gelb sind, als die bei Sublimation erhaltenen. Dies beruht wahrscheinlich auf einer Veränderung, welche es in Auflösung erleidet, wobei diese immer dunkler wird und zuletzt eine schwarzbraune, huminartige Substanz absetzt. Seine Lösung färbt die Haut unabwaschbar braun. Es ist so flüchtig, dass es schon bei gewöhnlicher Temperatur von einer Seite des Gefässes zur anderen sublimiert. Sein starker, Nase und Augen reizender Geruch hinterlässt noch lange eine ähnliche Wirkung wie Jod und Chlor."

In betreff seiner Zusammensetzung giebt Woehler folgendes an:

Aus drei sehr gut übereinstimmenden Analysen berechnet Woskresensky die relative Atomzusammensetzung des Chinons zu:

$$C_3HO$$

und nach späteren Untersuchungen (Journal für praktische Chemie Bd. 18, p. 419) scheint er als den Ausdruck des absoluten Atomgewichtes die Formel:

$$C_{12}H_4O_4$$

anzunehmen. Allein der gefundene C-Gehalt war bei allen Analysen grösser, als der nach jener Formel berechnete. Daher macht Woehler andere Analysen und findet 0,28 % C mehr. Seine Formel lautet infolgedessen:

$$C_{25}H_8O_8.$$

Heute wendet man eine Reihe anderer, besserer und hauptsächlich billigerer Darstellungsmethoden —

das Chinon wurde früher mit Gold aufgewogen — an. Es bildet sich bei Einwirkung eines Gemenges von Kalium-Dichromat oder Braunstein und verdünnter Schwefelsäure auf eine Reihe von Stoffen, wie: Hydrochinon (Woehler [Annalen Bd. 51]); Anilin, Benzidin, p. Phenylendiamin (Hofmann [Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie 1863]); p. Anilinsulfonsäure (Meyer, Ador [Annalen Bd. 159], Schrader [Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 8]), p. Phenolsulfonsäure (Schrader); Arbutin (Strecker [Annalen Bd. 107]); Kaffeeblätter; Blätter von Ilex aquafolium und viele andere Pflanzen (Stenhouse [Annalen Bd. 89]); Anilinschwarz (Nietzki [Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 10]).

Die gebräuchlichsten aller Darstellungen sind wohl folgende: In eine stets kalt gehaltene Lösung von 1 Teil Anilin, 25 Teilen Wasser und 8 Teilen Schwefelsäure trägt man allmählich eine concentrierte Lösung von $Na_2Cr_2O_7$ ein und schüttelt dann mit Aether aus. Man versetzt die Anilinlösung erst allmählich mit $^1/_3$ der erforderlichen Menge $Na_2Cr_2O_7$, lässt 12 bis 24 Stunden stehen und setzt dann den Rest zu.

Oder:

Man versetzt die concentrierte wässrige Lösung von 1 Teil Hydrochinon mit 2 Teilen Schwefelsäure und giebt unter guter Kühlung eine concentrierte Lösung von $Na_2Cr_2O_7$ zu.

Umkrystallisiert wird das Chinon aus heissem Ligroin; das ausgeschiedene Chinon wird abfiltriert, noch ehe die Lösung vollständig erkaltet ist.

Die Angaben Woskresenskys und Woehlers über die Eigenschaften des Chinons sind bis auf das Verhalten des Schmelzpunktes und die Constitution vollständig richtig. Wie sich diese beiden in Wirklichkeit verhalten, haben wir schon oben gesehen.

Nach diesem kurzen geschichtlichen Abrisse komme ich auf mein eigentliches Thema zurück:

Ueber das Verhalten des Chinons im tierischen Organismus.

Diesbezügliche Versuche waren nur ein einziges Mal*) veröffentlicht worden, und zwar von Woehler und Frerichs im Jahre 1848 in den Annalen der Chemie Bd. 65, p. 343. Diese Veröffentlichung besteht nur aus wenigen Zeilen und lautet wörtlich folgendermassen:

„Diese Substanz besitzt nicht die giftigen Wirkungen, welche man nach ihrem heftigen Geruche und ihrer Wirkung auf die lebende Haut hätte vermuten können. 0,5 g einem Hunde gegeben, liess gar keine Wirkungen wahrnehmen, ebenso wenig eine Gabe von beiläufig 1 g. Es war nicht im Harn zu finden, und es war nicht auszumitteln, was aus ihm geworden war."

Von dieser Arbeit ausgehend, stellte ich mir die Aufgabe:

1. die Wirkungen des Chinons auf den tierischen Organismus und 2. seine Umwandlungsprodukte in demselben nachzuweisen.

Es lag nahe anzunehmen, dass — wenigstens bei innerlicher Darreichung — im Dünndarme eine teilweise Reduction des Chinons zu Hydrochinon stattfinden würde. Daher wollte ich den nach Chinongabe erhaltenen Urin so verarbeiten, dass das darin eventuell als gepaarte Schwefelsäure enthaltene Hydrochinon — analog den Ausscheidungsprodukten der Carbolsäure —

*) Nach Beendigung meiner Arbeit ist 1892 eine Dissertation von Herrn Otto Schulz, praktischem Arzt aus Danzig, aus dem Laboratorium des Herrn Professor Dr. O. Nasse in Rostock erschienen, welche gleichfalls über das Chinon und ausserdem noch einige Derivate desselben (Toluchinon, Trichlorchinon, Chloranil, Chloranilsäure, Chloranilaminsäure) handelt, und auf welche ich noch später zurückkommen werde.

von der Schwefelsäure getrennt und krystallinisch dargestellt werden sollte.

I. Versuch.

Ein mittelgrosses Kaninchen erhält 6 Uhr abends 0,2 Chinon in Substanz in einer Gelatinekapsel per os. Am nächsten Morgen ist es tot. Der aus der Blase gepresste Urin ist stark sauer, enthält Spuren Albumen und 3 % Zucker. Das Filtrat des Urins mit verdünnter Schwefelsäure gekocht, um das eventuell als gepaarte Schwefelsäure enthaltene Hydrochinon zu spalten; dann mit Aether ausgeschüttelt, dieser abgedampft; der trockene Rückstand mit Wasser aufgenommen, die Lösung mit Natrium-Carbonat alkalisch gemacht, mit Blei-Acetat geklärt, abfiltriert, Filtrat mit Aether ausgeschüttelt.

II. Versuch.

Starker Kaninchenbock erhält abends 6 Uhr 0,2 Chinon in Substanz per os, zerbeisst die Kapsel, worauf ihm eine neue, ebensoviel enthaltende eingeführt wird. Bald darauf speichelt er stark. Der Urin enthält am nächsten Morgen kein Albumen, jedoch wieder nicht unbeträchtlich Zucker. Das Tier erhält morgens wiederum 0,2 Chinon und, nachdem es sich den ganzen Tag über anscheinend unwohl befunden und keine Nahrung zu sich genommen, abends wiederum 0,2 Chinon. Am nächsten Morgen ist es tot. Die Section ergiebt folgendes:

Gut genährter, grosser Kaninchenbock mit stark entwickeltem Panniculus adiposus.

Hautvenen: stark injiciert.

Herz: nichts Abnormes.

Lungen: stark ödematös, Bronchialschleimhaut injiciert.

Magenschleimhaut: zeigt an mehreren Stellen kleine und mittelgrosse Blutergüsse sowie runde, bis

zehnpfennigstückgrosse Defecte, welche die Dicke der Mucosa nicht zu überschreiten scheinen. An vielen anderen Stellen ist die Schleimhaut schwarz verfärbt.

Leber: nichts Abnormes, Gallenblase stark gefüllt.

Nieren: nichts Abnormes.

Zunge: trocken, glanzlos, schwarz verfärbt; ebenso die ganze Mundhöhle.

Im Oesophagus steckt in der Höhe des Kehlkopfes eine mit Chinon gefüllte Galatinekapsel. An dieser Stelle ist die Schleimhaut schwarz verfärbt, ebenso das retro-oesophageale Gewebe.

Der Larynx ist dunkelbraun gefärbt, die Trachea sehr stark injiciert.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe, welche ich der Güte des Herrn Prof. Nauwerck verdanke, ergab folgendes:

„Die Untersuchung der frischen Leber und Nieren ergiebt an Abstrichpräparaten nichts Auffallendes, es sind keine Anzeichen degenerativen Zerfalles vorhanden.

An mit Alauncarmin oder Haematoxylin gefärbten und in Canada-Balsam untersuchten Schnitten von den in Alkohol gehärteten Organen lässt sich folgender Befund feststellen:

Die ganze Wand des Oesophagus erscheint dunkelbraun, und diese Färbung erstreckt sich in abnehmender Intensität auf die benachbarten Teile der Trachea, stellenweise bis auf deren Schleimhaut. Mucusa und Submucosa des ersteren erscheinen geradezu schwärzlich und trübe, die Struktur nicht mehr erkennbar.

Weiter nach oben besteht etwas schwache Kernfärbung. Entzündungserscheinungen fehlen. Die Gefässe sind im grossen und ganzen weit; da und dort sind Blutungen vorhanden. An der Zunge zeigt sich

eine weit verbreitete Necrose der Schleimhaut, wobei die Epidermis häufig in Fetzen abgehoben ist. Die, namentlich durch ausbleibende Kernfärbung und trübes bräunliches Aussehen gekennzeichnete Necrose erstreckt sich stellenweise noch ziemlich tief in die Zungen-Muskulatur hinein. Der Bau der Gewebe wird durch das Absterben im ganzen wenig, am stärksten noch am Deck-Epithel verändert. An den Muskelfasern erscheint die Querstreifung zum Teil noch erhalten. Die Gefässe der necrotischen Partieen sowohl, als der Nachbarschaft sind weit und mit Blut gefüllt. Von nennenswerten Entzündungserscheinungen ist nichts zu bemerken. Am Magen finden sich ähnliche Verhältnisse, indem die Drüsenschicht der Schleimhaut bis in verschiedene Tiefen zum Teil vollständig necrotisch ist. Der gröbere Aufbau ist auch hier erhalten, die betroffene Schleimhaut indessen meist stark geschwellt. Stellenweise greift die Necrose in die Tiefe bis über die Submucosa hinaus in die obersten Schichten der Muscularis. Die Submucosa ist stellenweise stark verbreitert, von körnig-fädigen, anscheinend fibrinösen Massen, mit Zellen untermischt, durchsetzt. Auch am Magen ist starke Gefässfüllung vorhanden, deutliche Entzündung fehlt.

Die Leber zeigt stellenweise starke Füllung der Venen und Kapillaren der Läppchen, zum Teil auch Blut-Extravasate, besonders an der Oberfläche.

Die Nieren sind stellenweise diffus gelbbräunlich gefärbt und zwar von der Kapsel her in die Tiefe abnehmend. Der Bau und die Kernfärbung sind indessen wohlerhalten. An anderen Stellen, wo von dieser Färbung nichts zu erkennen ist, bestehen ziemlich beträchtliche kleinzellige Infiltrations-Herde, zum Teil intertubulär, zum Teil um die Glomeruli herum. Keine Epithelnecrosen.

Milz, Herz und Lungen bieten keine Besonderheiten.“ —

Zwei andere Kaninchen, von denen das eine nach 2 Dosen von 0,2, das andere nach 3 Dosen von 0,2 Chinon in Substanz, und wiederum 2 Kaninchen, welche nach je zweimaliger Gabe von 0,1 Chinon in Substanz starben, zeigten bei der Section ähnliche Verhältnisse. Die Urine dieser vier enthielten zwar Eiweiss, jedoch nicht Zucker. Nachdem sie auf dieselbe Art, wie die ersten beiden, bearbeitet waren, wurden die Aether-Auszüge sämtlicher 6 Urine vereinigt, und der Aether abdestilliert. Der Rückstand war eine bräunliche, schmutzige, nicht krystallinische Substanz, in der sich Hydrochinon direkt nicht nachweisen liess, deren Wasser-Extract jedoch Kupferoxyd in mässigem Grade reducierte.

Um zu sehen, ob das Chinon in wässriger Lösung innerlich besser vertragen würde, wurde einem Kaninchen 0,2 Chinon in wässriger Lösung vermittelst der Schlundsonde in den Magen gegossen. Nach 4 Stunden erfolgte unter dyspnoischen Erscheinungen und heftigen clonischen Zuckungen der Tod. Urin war nicht zu erhalten. Die Section ergab wiederum die oben beschriebenen Erscheinungen.

Einem zweiten Kaninchen wurde 0,1 Chinon in wässriger Lösung in den Magen gegossen. Während der nächsten 24 Stunden verweigert es jede Nahrungsaufnahme und sitzt still im Käfig. Darauf wieder 0,1 in den Magen gegossen. Der am nächsten Morgen aus der Blase exprimierte Urin war dunkelbraun und krümelig. Die Krümel bestanden bei der mikroskopischen Untersuchung aus roten Blutkörperchen und dunkelbraunen Cylindern. Albumen war vorhanden, aber nicht Zucker. Nachdem das Kaninchen kurz nach dieser Untersuchung wieder 0,1 Chinon erhalten hatte, starb es nach 9 Stunden unter dyspnoischen Erscheinungen

und heftigen clonischen Krämpfen. Der Sectionsbefund entsprach den früheren.

Der Urin dieses Kaninchens und zweier anderer, welche nach je zweimaliger Dosis von 0,1 Chinon in wässriger Lösung unter denselben Erscheinungen wie die beiden ersten gestorben waren — auch der Urin dieser beiden zeigte dasselbe Verhalten wie der zuletzt beschriebene — wurde auf die oben beschriebene Art verarbeitet. Doch auch aus diesem gelang es nicht, Hydrochinon direkt nachzuweisen; nur reducierte die wässrige Lösung des Rückstandes wiederum ziemlich stark.

Da es nun bisher noch nicht gelungen war, das Umwandlungsprodukt des Chinons im Urin nachzuweisen, und es fraglich war, ob dasselbe Hydrochinon wäre, so sollte ein weiterer Versuch feststellen, ob überhaupt nach Chinongabe die gepaarten Schwefelsäuren des Urins zunähmen.

Zu diesem Zwecke wurde innerhalb dreier Tage der Urin eines Kaninchens gesammelt und aus der einen Hälfte des Urins die Gesamt-, aus der anderen die gepaarte Schwefelsäure nach der Methode von Baumann-Salkowski bestimmt. Das Verhältnis der ersteren zu der letzteren war = 8,43 : 1.

Jetzt wurde dem Kaninchen 0,1 Chinon in wässriger Lösung und nach 24 Stunden wiederum dieselbe Dosis in den Magen gegossen. Nach zehn Stunden erfolgte der Exitus unter den oben beschriebenen Erscheinungen. Aus dem gesammelten Urin wurde nun wieder nach derselben Methode das Verhältnis der gesamten zur gepaarten Schwefelsäure bestimmt.

Dasselbe war gleich 3,54:1.

Die gepaarte Schwefelsäure hatte also nach der Chinongabe im Verhältnis zu derjenigen vor der Chinongabe um das 2,4fache ungefähr zugenommen.

Nach diesem Resultate war anzunehmen, dass das Umwandlungsprodukt des Chinons höchst wahrscheinlich an die Schwefelsäure des Urins gebunden wäre, dass also der bis jetzt eingeschlagene Weg der richtige gewesen. Wenn aber trotzdem bis dahin keine positiven Resultate erzielt worden waren, so lag das wahrscheinlich daran, dass die verabfolgten Dosen zu klein gewesen, und eben so klein sein mussten, weil Kaninchen nicht mehr vertrugen.

Es wurde daher für den nächsten Versuch ein Hund genommen.

Eine mittelgrosse Hündin erhielt:

Am 6. 2. 91 morgens 0,3 Chinon in Substanz in einer Gelatinekapsel mit dem Futter.

„ 6. 2. abends 0,3 Chinon auf dieselbe Weise.

„ 7. 2. morgens 0,3 „ „ „ „

„ 8. 2. „ 0,3 „ „ „ „

Der Urin enthielt bis jetzt weder Eiweiss noch Zucker. Das Verhalten des Tieres war kein ungewöhnliches.

„ 8. 2. abends 0,3 Chinon, welches aber unverdaut wieder ausgebrochen wird. Von diesem Tage an wird der Appetit des Tieres immer schlechter, es nimmt nur noch mit Widerwillen seine Nahrung und liegt den ganzen Tag über still im Käfig.

„ 10. 2. } keine Chinongabe. Der Urin ist zucker-
„ 11. 2. } und eiweissfrei.

„ 12. 2. 0,6 Chinon.

„ 13. 2. 0,6 „

„ 14. 2. 0,6 „

„ 15. 2. 0,6 „

„ 16. 2. 1,0 „

„ 17. 2. 1,0 „

Am 18. 2. 1,0 Chinon.
„ 19. 2. 1,0 „
„ 20. 2. 1,0 „ Der Urin enthält heute zum ersten Male Eiweiss in mässiger Quantität, aber keine Cylinder und keinen Zucker.
„ 21. 2. 1,0 „

Da dem Tiere schon in den letzten Tagen nur mit Gewalt die Kapseln beizubringen gewesen waren, und dasselbe jetzt jede Nahrungsaufnahme verweigert, auch öfters erbricht und anscheinend sehr unwohl ist, erhält es kein Chinon mehr.

Es waren also im ganzen 9.6 g Chinon verfüttert.

Der während dieser Zeit gesammelte Urin zeigte schon in den ersten Tagen des Versuches eine Braunfärbung, welche immer intensiver und in den letzten Tagen schwarzbraun wurde. Er wurde folgendermassen behandelt:

Zunächst wurde er auf dem Wasserbade eingedampft, dann der Rückstand mit Alkohol ausgezogen, das Extract filtriert, und das Filtrat wieder auf dem Wasserbade eingedampft; der Rückstand wurde nun mit Wasser aufgenommen und in zwei gleiche Teile geteilt.

Der erste Teil wurde mit verdünnter Schwefelsäure gekocht, mit Aether ausgeschüttelt, dieser abdestilliert, der Rückstand mit Wasser gelöst, filtriert, das Filtrat mit $BaCO_3$ gekocht, wieder filtriert, das Filtrat mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestilliert. Der Rückstand, im Becherglase stehen gelassen, erstarrt teilweise zu schmutzig-braunen Krystallen, teilweise zu einer ebenso gefärbten amorphen Masse. Der zweite Teil wurde in der Kälte mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, sonst aber ebenso behandelt wie der erste. Der Rückstand wurde dann nochmals mit Wasser aufgenommen und nun mit verdünnter Schwefelsäure ge-

kocht. Im übrigen wurde er wieder so behandelt wie der erste, bis er gleichfalls zu einer braunen, teilweise krystallinischen Masse erstarrte.

Nun wurden beide Teile in Wasser gelöst und mit einander vereinigt. Diese wässrige Lösung reducierte sehr stark. Sie wurde zur Klärung mit Bleizucker versetzt, abfiltriert, das Filtrat mit Aether ausgeschüttelt, der Aether abdestilliert und der Rückstand, welcher noch immer Farbenbeimischungen zeigte und nicht vollständig krystallinisch werden wollte, mit Benzol versetzt, worauf sofort reichlich Krystalle ausgeschieden wurden. Diese wurden nun noch mit Toluol umkrystallisiert und erschienen nun vollständig weiss.

Die qualitative Untersuchung derselben ergab folgendes Resultat:

1. Schmelzpunkt: 169°.

2. Im Reagenzglase trocken erhitzt, gaben sie ein blaues Sublimat.

3. Ihre wässrige Lösung hatte folgende Eigenschaften:

a) mit Kalilauge färbte sie sich gelb;

b) mit Eisenchlorid färbte sie sich grün;

c) sie reducierte sehr stark.

Somit war also erwiesen, dass diese Krystalle Hydrochinon waren.

Bei allen bisher angestellten Versuchen an Kaninchen war der Tod derselben unter dyspnoischen Erscheinungen und clonischen Krämpfen eingetreten. Da die Sectionen nun keine unmittelbare Todesursache ergeben hatten, so sollte durch weitere Versuche festgestellt werden, auf welche Weise der Tod herbeigeführt worden wäre.

Zunächst sollte der Einfluss des Chinons auf das Blut beobachtet werden. Hierüber angestellte Versuche ergaben folgendes:

I. Versuch.

Frisches, mit destilliertem Wasser verdünntes Rinderblut wurde mit einigen Tropfen einer concentrierten wässrigen Chinon-Lösung versetzt. Das Blut verlor sofort seine rote Farbe und wurde braun. Im Spectral-Apparat waren nach dem Chinon-Zusatz die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen im Grün-Gelb verschwunden, und es erschien dafür ein schwacher, aber deutlicher Absorptions-Streifen im Rot, welcher für einen Methaemoglobin-Streifen gehalten werden konnte.

Um zu constatieren, ob dieses wirklich der Methaemoglobin-Streifen wäre, wurden weiterhin folgende Versuche angestellt:

II. Versuch.

Frisches, mit destilliertem Wasser verdünntes Rinderblut zeigte im Spectrum die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen im Gelb-Grün zwischen 22,8 und 25,0 der eingestellten Scala. Zwischen beiden ein deutlicher schmaler Zwischenraum. Auf Zusatz einiger Tropfen Ferri-Cyankali trat sofortige Braunfärbung des Blutes ein, und es erschienen im Spectrum die beiden Streifen verschwunden, dagegen ein deutlicher Methaemoglobin-Streifen im Rot zwischen 21,1 und 21,8. Auf Zusatz von Schwefel-Ammonium trat sofort venöse Blutfärbung und der Streifen des reducierten Haemoglobins zwischen 22,6 und 24,7 auf, während der Methaemoglobin-Streifen verschwunden war. Hierauf wurde das Blut mit Luft geschüttelt, und jetzt kehrten im Spectrum die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen zwischen 22,8 und 25,0 zurück. Genau ebenso stark verdünntes Blut, welches im Spectrum gleichfalls die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen zwischen 22,8 und 25,0 zeigte, wurde nun mit einigen Tropfen einer wässrigen Chinon-Lösung versetzt: Das Blut wurde sofort braun, die beiden Streifen verschwanden, und es erschien ein schwacher Streifen

zwischen 21,2 und 21.7. Auf Zusatz von Schwefel-Ammonium erschien das Blut venös und ein Streifen zwischen 22,6 und 24,7, beim Schütteln mit Luft wurde die Blutfärbung wieder heller rot und es erschienen die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen zwischen 22,8 und 25,0.

III. Versuch.

Mit destilliertem Wasser verdünntes Blut giebt im Spectrum die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen zwischen 3,5 und 6,0 der eingestellten Scala. Nach Zusatz von Ferri-Cyankali sind die beiden Streifen verschwunden, und es erscheint im Rot der Methaemoglobin-Streifen zwischen 2,0 und 2,5, der auf Zusatz von Schwefel-Ammonium und nach Schütteln mit Luft wieder den Oxyhaemoglobin-Streifen Platz macht. Genau ebenso stark verdünntes Blut zeigt im Spectrum die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen zwischen 3,5 und 6,0. Auf Zusatz einiger Tropfen einer einprocentigen wässrigen Chinon-Lösung werden die Streifen allmählich undeutlicher, verschwinden schliesslich, und es erscheint im Rot ein deutlicher Streifen zwischen 2,0 und 2,5. Derselbe verschwindet auf Zusatz von Schwefel-Ammonium und nach Schütteln mit Luft, und es treten wieder die beiden Oxyhaemoglobin-Streifen zwischen 3,5 und 6,0 auf.

Nach diesen Versuchen war es klar, dass der Absorptions-Streifen, welcher auf Zusatz von Chinon im Rot erschien, der Methaemoglobin-Streifen war, dass das Chinon also auf das Blut oxydierend wirkt.

Jetzt wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, bei denen das Chinon in einer physiologischen Kochsalzlösung den Tieren direkt in das Blut eingeführt wurde.

I. Versuch.

Einem Kaninchen, welches eine Puls-Frequenz von 240 und eine Atmungs-Frequenz von 80 in der Minute

hatte, wurde in die rechte Vena iugularis von einer Chinon-Kochsalz-Lösung injiciert:

4 Uhr			0,01 Chinon
4 „	5	Minuten	P.-F. = 240 A.-F. = 80
4 „	10	„	0,01 Chinon
4 „	15	„	P.-F. = 240 A.-F. = 80
4 „	20	„	0,01 Chinon
4 „	25	„	P.-F. = 240 A.-F. = 90
4 „	30	„	0,01 Chinon
4 „	35	„	P.-F. = 152 A.-F. = 90
4 „	40	„	0,01 Chinon. Sofort nach der Injection clonische Zuckungen im ganzen Körper, die jedoch nur wenige Sekunden andauern.
4 „	45	„	P.-F. = 164 A.-F. = 96
4 „	50	„	0,01 Chinon. Es treten sofort clonische Zuckungen im ganzen Körper ein, welche 8 Minuten lang dauern.
5 „	5	„	P.-F. = 100 (Puls unregelmässig). A.-F. = 124.
5 „	10	„	Starke allgemeine clonische Krämpfe, welche nach 2 Minuten unter Erscheinungen von Lungen-Oedem (Wasser fliesst aus Mund und Nase und Schaum tritt vor den Mund) zum Exitus führen.

Das sofort entnommene Blut sieht bräunlich aus, zeigt im Spectrum keine Oxyhaemoglobin-, aber einen deutlichen Methaemoglobin-Streifen.

II. Versuch.

Einem Kaninchen, welches eine Puls-Frequenz von 300, eine Atmungs-Frequenz von 100 hat, wird in die rechte Vena jugularis 0,05 Chinon in physiologischer Kochsalz-Lösung eingespritzt:

Nach 5 Minuten P.-F. = 300
A.-F. = 96
„ 20 „ P.-F. = 300
A.-F. = 156
„ 25 „ wird die Atmung unregelmässig, ebenso der Puls, es treten allgemeine heftige clonische Krämpfe ein, welche nach 3 Minuten unter Lungen-Oedem-Erscheinungen zum Tode führen.

Das sofort entnommene Blut zeigt wieder eine Braunfärbung. Im Spectrum erscheinen zwei sehr schwache Oxyhaemoglobin-Streifen, aber kein deutlicher Methaemoglobin-Streifen.

III. Versuch.

Einem Kaninchen in die rechte Vena jugularis folgende Einspritzungen von Chinon in physiologischer Kochsalz-Lösung gemacht:

6 Uhr 12 Minuten 0,01
6 „ 17 „ 0,01, einige Sekunden hierauf kurz dauernde, mässig kräftige, allgemeine, clonische Krämpfe.
6 „ 22 „ 0,05; gleich darauf starke, allgemeine clonische Krämpfe, welche mit kurzen Unterbrechungen 6 Minuten dauern.
6 „ 32 „ 0,05; unmittelbar darauf heftige clonische allgemeine Krämpfe; nach wenigen Sekunden Exitus unter Erscheinungen von Lungen-Oedem.

Die Untersuchung des Blutes ergiebt eine intensive Braunfärbung; im Spectrum zeigen sich keine Oxyhaemoglobin-, dagegen ein deutlicher Methaemoglobin-Streifen.

IV. Versuch.

Einem Kaninchen wurden innerhalb 15 Minuten vier Chinon-Injectionen à 0,01 in physiologischer Kochsalzlösung in die rechte Vena iugularis gemacht, dann die Wunde durch Suturen geschlossen und das Tier losgebunden. Dasselbe läuft frei im Zimmer umher und zeigt zuvörderst keine auffälligen Erscheinungen. 30 Minuten nach der letzten Injection wird es unruhig, die Unruhe steigert sich im Verlaufe von weiteren 20 Minuten immer mehr, es atmet schneller und mühsamer, schnappt nach Luft, taumelt beim Laufen, stemmt beim Sitzen die Füsse gegen den Boden. Die Dyspnoe steigert sich immer mehr: 60 Minuten nach der letzten Injection fällt es auf die Seite, macht heftige Atemversuche, verfällt in kurzdauernde, allgemeine clonische Krämpfe und stirbt unter Erscheinungen des Lungen-Oedems. Das Blut ist bräunlich, zeigt im Spectrum keine Oxyhaemoglobin- und einen sehr schwachen Methaemoglobin-Streifen.

Einige weitere, ebenso angestellte Versuche ergaben dasselbe Resultat.

Zu erwähnen sind noch einige Fälle, in welchen die Chinon-Lösung Kaninchen in Dosen von 0,01 subcutan gegeben wurde, und welche genau ebenso verliefen, wie die eben erwähnten. Bei diesen Injectionen fielen noch ganz besonders die heftigen Schmerzensäusserungen auf, welche die Tiere zu erkennen gaben, sowie nur die ersten Tropfen unter die Haut gekommen waren. Im ganzen waren jedoch grössere Dosen als bei den intravenösen Injectionen nötig, um das Vergiftungsbild hervorzurufen.

Aus diesen Versuchen ergab sich also, was ja auch schon aus den mit Rinderblut angestellten Versuchen hervorgegangen war, dass das Chinon auf das circulierende Blut oxydierend wirkt, d. h. dass es das Oxyhaemoglobin in Methaemoglobin umwandelt. Damit sind denn auch die dyspnoischen Erscheinungen, wie Zunahme der Atmungs-Frequenz — welche sich gleichfalls aus diesen Versuchen ergab — unregelmässige und angestrengte Atmung und schliesslich Lungen-Oedem erklärt.

Ausser diesen Versuchen an Warmblütern wurden folgende am Frosche angestellt:

I. Versuch.

Zwei Fröschen je 0,03 Chinon in wässriger Lösung subcutan injiciert, dem einen am Bauch, dem andern am Rücken. Während der Injection krümmen sie sich vollständig zusammen, indem sie den Kopf nach dem Bauche zu wenden und die Extremitäten anziehen, und schliessen die Augen. Freigelassen springen sie wild umher, bis nach ungefähr 20 Sekunden ihre Bewegungen schwächer werden und nach einigen Minuten bis auf zuweilen eintretende clonische Zuckungen in allen Extremitäten vollständig aufhören. Nach 10 Minuten Erlöschen der Corneal-Reflexe. Exitus.

II. Versuch.

Ein Frosch erhält 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Rücken. Während und nach der Injection zeigt er dieselben Erscheinungen wie die vorigen. Jedoch erst nach 7 Minuten werden seine Bewegungen langsamer und matter, es treten fibrilläre und clonische Zuckungen in den Extremitäten auf, er kann sich nicht mehr fortbewegen und verharrt in jeder Stellung, die man ihm giebt, ohne sie verändern zu können. Nach 10 Minuten werden die Zuckungen, welche bis dahin

immer stärker geworden waren, wieder schwächer und hören nach 30 Minuten vollständig auf. 45 Minuten nach der Injection Erlöschen der Corneal-Reflexe. Exitus.

III. Versuch.

Einem Frosche 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am rechten Oberschenkel gegeben. Während der Injection die oben beschriebenen Erscheinungen. Einige Male sperrt er das Maul weit auf. Nach 2 Minuten hören die heftigen Bewegungen auf und es treten fibrilläre und clonische Zuckungen im rechten Beine auf, welche nach $^1/_2$ Minute wieder verschwinden. Die Oberschenkel-Muskulatur dieses Beines ist aufgequollen und teigig, die Haut darüber braun verfärbt. Nach 5 Minuten treten heftige, allgemeine clonische Krämpfe auf, welche besonders nach Berührungen und Erschütterungen der Unterlage heftiger werden. Nach 25 Minuten sind fast alle spontanen Bewegungen erloschen. Nur von Zeit zu Zeit treten einzelne Zuckungen in den Extremitäten auf. Nach 55 Minuten Exitus.

IV. Versuch.

Einem Frosche 0,005 Chinon in wässriger Lösung am Bauche subcutan injiciert. Während der Injection zeigt er die oben beschriebenen Erscheinungen. Gleich nach der Injection treten an allen Extremitäten und auch am Rumpfe fibrilläre Zuckungen auf, die jedoch nach 2 Minuten aufhören. Nach 7 Minuten in grösseren Intervallen clonische Zuckungen in den Extremitäten. Bauchmuskulatur teigig und steif, Haut darüber braun verfärbt, an den Oberschenkeln deutliche Gefäss-Injection. Nach 10 Minuten kann der Frosch sich nicht mehr aus der Rückenlage in die Bauchlage bringen. Es treten besonders nach Berührungen, sowie Erschütterungen der Unterlage heftige clonische Krämpfe auf.

Nach 35 Minuten jede spontane Beweglichkeit erloschen. Zuckungen nur noch sehr vereinzelt, hören nach 60 Minuten auf. Bald darauf Exitus.

Noch weitere, ebenso angestellte Versuche führen zu demselben Resultate.

Aus diesen Versuchen ergiebt sich zunächst, dass die subcutanen Injectionen ebenso wie beim Warmblüter heftige Schmerzen machen. Denn das Zusammenkrümmen der Tiere, das Maulaufsperren und die heftigen Sprünge nach denselben können wohl nur als Schmerzensäusserungen aufgefasst werden. Das am meisten in die Augen fallende Moment sind auch hier wieder die clonischen Krämpfe, welche gleichfalls in derselben Weise wie beim Warmblüter spontan auftreten und auf reflectorischem Wege durch Berührungen des Tieres und Erschütterungen seiner Unterlage ausgelöst werden können. Hinzukommt hier noch die schon nach verhältnismässig kurzer Zeit eintretende Lähmung, welche beim Warmblüter nicht erfolgt. Die Verfärbung der Haut und Injections-Rötung in den benachbarten Partieen ist nach Einspritzungen mit einer so stark färbenden und ätzenden Substanz wohl natürlich.

Die folgenden Versuche sollten eruieren, welcher Art die Krämpfe waren, d. h. ob central oder peripher.

1. Versuch.

Einem Frosche sämtliche Gefässe des rechten Beines hoch oben am Oberschenkel unterbunden, dann 0,02 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Bauche gegeben. Nach der Injection die gewöhnlichen Erscheinungen. Nach fünf Minuten treten clonische Krämpfe ein, und zwar in allen Extremitäten. Nach neun Minuten totale Lähmung der willkürlichen Bewegungen. Nur vereinzelt treten noch clonische Krämpfe in allen Extremitäten auf. Nach 60 Minuten Exitus. Die Ischiadici beider

Hinterbeine werden frei präpariert und mit dem faradischen Strome gereizt.

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung. b. Rollenabstand 38 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 15 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 42 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 21 „

II. Versuch.

Einem Frosche sämtliche Gefässe des rechten Beines hoch oben am Oberschenkel unterbunden, dann 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Bauche. Nach sechs Minuten clonische Zuckungen in allen Extremitäten. Nach 34 Minuten Exitus.

Faradische Reizung:

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 33 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 19 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 28 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 17

III. Versuch.

Einem Frosche sämtliche Gefässe des rechten Beines wie oben unterbunden. Darauf 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Bauche. Nach drei Minuten clonische Zuckungen in allen Extremitäten. Nach 40 Minuten Exitus.

Faradische Reizung:

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 37,5 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 20,0 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 33,0 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 23,5 „

IV. Versuch.

Zwei Fröschen sämtliche Gefässe des rechten Oberschenkels wie oben unterbunden. Dann beiden je 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Bauche. Nach drei bis vier Minuten bei beiden clonische Krämpfe in allen Extremitäten.

Nach 15 Minuten ein Frosch getötet.

Faradische Reizung:

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenstand 40 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 23 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 30 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 19 „

Nach 40 Minuten der andere Frosch getötet.

Faradische Reizung:

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 40 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 15 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 30 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 15 „

V. Versuch.

Einem Frosche der Plexus ischiadicus des rechten Beines in der Bauchhöhle durchschnitten. Die Bauchwunde wieder vernäht. Dann 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Rücken injiciert. Nach fünf Minuten clonische Zuckungen in allen Extremitäten ausser dem rechten Bein.

Nach 45 Minuten Exitus.

Faradische Reizung:

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 53,0 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 16,0 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 41,0 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 16,0 „

VI. Versuch.

Einem Frosche der Plexus ischiadicus des rechten Beines wie oben durchschnitten. Dann 0,02 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Rücken. Nach vier Minuten clonische Zuckungen in allen Extremitäten, ausser dem rechten Beine.

Nach 50 Minuten Exitus.

Faradische Reizung:

Linkes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 36,0 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 22,0 „

Rechtes Bein:

Reizung v. Nerven aus: 1 Zuckung b. Rollenabstand 27,0 cm.
„ „ Muskel „ „ „ „ 21,5 „

Einige andere ebenso angestellte Versuche ergeben dasselbe.

Aus allen diesen Versuchen geht mit Evidenz hervor, dass die Krämpfe centraler Natur sein müssen. Denn: einerseits treten auch in dem Beine, welchem die Blutzufuhr abgeschnitten ist, Zuckungen auf, welche also nicht auf direkter Reizung der Nerven-Endigungen in dem betreffenden Beine durch das vielleicht veränderte Blut hervorgerufen sein können; andererseits treten in dem Beine, welches nach Durchschneidung seines zugehörigen Plexus ischiadicus von dem Central-Nerven-Apparat abgetrennt ist, obwohl die Nerven-Endigungen durch das in diesem Beine frei circulierende Blut erregt werden könnten, keine Zuckungen auf. Dieselben müssen also central sein. Als fernerer Beweis dafür kann noch der Umstand gelten — der sich gleichfalls aus diesen Versuchen ergiebt — dass die Leitungs-

fähigkeit der peripheren Nerven und die Erregungsfähigkeit der Muskeln in dem, entweder durch Abschneidung der Blutzufuhr oder infolge Nervendurchtrennung geschädigten Beine nicht verändert zu sein scheint.

Die letzten am Frosche angestellten Versuche sollten ermitteln, wie sich die Herzaction und das Blut beim Kaltblüter verhielte.

I. Versuch.

Einem Frosche das Herz freigelegt. Dasselbe macht 88 Pulse in einer Minute. Darauf 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Oberschenkel. Während der Injection keine besonderen Erscheinungen am Herzen. Nach einigen Minuten die oben beschriebenen Allgemeinerscheinungen. Nach 5 Minuten 70 Pulse. Der Ventrikel arbeitet nicht mehr so kräftig wie vorher und sieht blass aus. Der Vorhof arbeitet noch ebenso wie anfangs. Nach 15 Minuten 56 Pulse. Die Herzaction wird perpetuierlich schwächer. Nach 25 Minuten 50 Pulse. Nach 30 Minuten 42 Pulse. Auf dieser Höhe erhält sich der Puls bis zu 60 Minuten. Dann wird der Frosch getötet. Das aufgefangene Blut ist braun verfärbt und zeigt im Spectrum in genügender Verdünnung mit destilliertem Wasser neben den beiden Oxyhaemoglobin-Streifen einen deutlichen Methaemoglobin-Streifen.

II. Versuch.

Einem Frosche das Herz freigelegt; dasselbe macht 64 Schläge in einer Minute. Darauf 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Oberschenkel. Während der Injection unregelmässige, etwas beschleunigte Herzaction. Bei jeder im Verlaufe erfolgenden clonischen Zuckung Verlangsamung oder Stillstand der Herzaction. Nach vier Minuten werden die Pulse viel schwächer, der Ventrikel füllt sich nicht mehr gut, sondern sieht

im Vergleich zur Norm blass aus. Nach fünf Minuten 48 Pulse. Auch jetzt bleibt während jeder stärkeren clonischen Zuckung der Extremitäten oder des Rumpfes das Herz stehen. Die schwächeren Zuckungen beeinflussen die Action nicht. Nach 15 Minuten 40 Pulse. Dieselben werden continuierlich schwächer, bleiben aber regelmässig. Nach 25 Minuten sieht man nur noch Contractionen des Vorhofes und des Bulbus; die des Ventrikels sind als solche nicht mehr zu erkennen, auch bleibt dieser blass. Nach 45 Minuten 30 Pulse. Nach 47 Minuten wird der Herzschlag unregelmässig, Puls 24. Nach 55 Minuten 20 Pulse. Nach 60 Minuten erfolgen immer zwei Pulse ganz schnell hinter einander und darauf eine längere Pause; im ganzen zwölf Doppelpulse in der Minute. Diese Doppelpulse hören jedoch nach drei Minuten auf und machen wieder einzelnen unregelmässigen Platz. Im Pericard hat sich unterdessen eine klare Flüssigkeit angesammelt, welche dasselbe ziemlich prall anspannt. Nach 75 Minuten 15 Pulse. Jetzt wird der Herzbeutel angeschnitten und der Erguss entleert. Die Puls-Frequenz hebt sich darnach nicht. Unter dem Epicard der Vorhöfe zeigt sich gleichfalls ein klarer Erguss, welcher ebenfalls entleert wird. Auch hiernach hebt sich die Puls-Frequenz nicht. Da das Herz nur noch sehr schwach pulsiert, wird das Blut entleert. Dasselbe ist von brauner Farbe und zeigt im Spectrum neben den beiden Oxyhaemoglobin-Streifen einen deutlichen Methaemoglobin-Streifen.

III. Versuch.

Einem kleinen Frosche das Herz freigelegt, dasselbe macht 63 Pulse in einer Minute. Darauf 0,01 Chinon in wässriger Lösung subcutan am Oberschenkel. Während der Injection keine Puls-Veränderung. Während stärkerer Zuckungen setzen die Pulse aus. Der Ventrikel er-

weitert sich nach sieben Minuten nicht mehr so gut wie früher und bleibt auch während seiner Diastole ziemlich blass. Nach zehn Minuten wird die Herzaction unregelmässig: Puls 32. Die Contractionen bleiben im weiteren Verlaufe unregelmässig und werden immer schwächer. Nach 20 Minuten 24 Pulse. Nach 25 Minuten 18 Pulse. Nach 60 Minuten 16 Pulse. Das jetzt entnommene Blut ist von brauner Farbe und zeigt im Spectrum neben den beiden Oxyhaemoglobin-Streifen einen deutlichen Methaemoglobin-Streifen.

Mehrere andere ebenso angestellte Versuche ergaben ein gleiches Resultat. Nur wurde in keinem Falle mehr ein pericardialer Erguss beobachtet.

Das Ergebnis dieser Versuche war also derart, dass auch beim Kaltblüter dieselben Blutveränderungen mit den dazugehörigen Erscheinungen am Herzen auftreten, wie beim Warmblüter. Bemerkenswert ist noch die einmalige Erscheinung eines pericardialen Ergusses, für welche ich eine Erklärung zu geben nicht imstande bin.

Ziehen wir nun ein kurzes Résumé aus den Ergebnissen aller Versuche, so kann folgendes festgestellt werden:

Das Chinon ist eine ziemlich intensiv giftig wirkende Substanz.

Diejenigen Stellen in Organen, welche mit ihm direkt, sowohl in Substanz, als auch in Lösung in Berührung kommen, werden braun verfärbt und verfallen der Necrose, welche sich mikroskopisch durch Ausbleiben der Kernfärbung bei erhaltener Gewebs-Structur kennzeichnet.

In den Nieren macht es durch seine Ausscheidungsprodukte ziemlich beträchtliche, zum Teil intertubuläre, zum Teil periglomeruläre Infiltrations-Herde, aber keine Epithelnecrosen, also das Bild einer interstitiellen Nephritis.

Im Urin werden Eiweiss, Cylinder, Blut, zuweilen auch Zucker beobachtet.

Das Blut wird intra vitam derartig verändert, dass das Haemoglobin, zum grossen Teil wenigstens, in Methaemoglobin umgewandelt wird.

Auf dieser Blutveränderung beruhen die dyspnoëtischen Erscheinungen, das schliesslich eintretende Lungen-Oedem, wahrscheinlich auch die Verlangsamung und Irregularität des Pulses und die clonischen Krämpfe, welche centraler Natur sind.

Die Leitungsfähigkeit der Nerven scheint nicht besonders beeinflusst zu werden.

Subcutane Injectionen sind anscheinend sehr schmerzhaft.

Ausgeschieden wird es zum Teil als Hydrochinon, welches sich aus dem Urin in Substanz darstellen lässt.

Was die oben erwähnte Arbeit des Herrn Otto Schulz betrifft, so decken sich seine Ausführungen nicht in allen Punkten mit den meinigen. Zunächst giebt Herr Schulz an, dass er eine gesättigte Lösung von Chinon in physiologischer Kochsalzlösung für seine Versuche verwendet habe, und dass eine solche im Mittel 0,6% Chinon enthalte. Diese Löslichkeitsziffer ist bei weitem zu niedrig [und musste auch bei dem von ihm angewandten Bestimmungsverfahren (p. 18 der Dissertation) unrichtige Werte ergeben]. Wenigstens ist es mir gelungen, in der Kälte durch Umschütteln eine 1procentige, und bei gelindem Erwärmen eine $1^2/_3$procentige Lösung darzustellen, aus welcher letzteren sich beim Erkalten Chinon nicht wieder krystallinisch ausschied. (Hier will ich übrigens bemerken, dass ich das käufliche Chinon, weil sein Schmelzpunkt um mehrere Grade niedriger als $115{,}7^0$ war, noch einmal aus heissem Ligroin

umkrystallisiert habe, worauf der Schmelzpunkt der angegebenen Zahl entsprach. Zu meinen Versuchen habe ich nur dieses umkrystallisierte Chinon verwendet.) Somit ist anzunehmen, dass die Dosierung in beinahe sämtlichen Versuchen des Herrn Schulz eine ungenaue ist, da derselbe fast stets nur bestimmte Teile einer nach seiner Meinung gesättigten Chinon-Lösung verwendet hat.

Es stimmt ferner mit den Ergebnissen meiner Arbeit nicht überein, dass Herr Schulz bei keinem seiner Tierversuche im Blute Methaemoglobin gefunden hat, während dieses in den allermeisten meiner Versuche sowohl beim Warmblüter, als auch beim Kaltblüter in demselben spectroskopisch nachzuweisen war. Es könnte daher nach meinen Versuchen die Todesursache und alle Vergiftungserscheinungen, wie Dyspnoe, Veränderung der Pulsfrequenz, Lungenödem, ja selbst die clonischen Krämpfe in erster Linie sehr wohl mit der Blutveränderung zusammenhängen und nicht allein, wie Herr Schulz angiebt, auf direkter Reizung und Tötung der Central-Nerven-Apparate durch das Chinon selbst beruhen.

Auch dass sich durch subcutane Injectionen beim Warmblüter keine allgemeine Vergiftung erzeugen lässt, muss ich an der Hand meiner Versuche bestreiten. Es sind eben dazu grössere Dosen, als 1 ccm einer „gesättigten" Chinon-Lösung — die bei diesen subcutanen Injections-Versuchen von Herrn Schulz allein angewendete Dosis — erforderlich.

Im Uebrigen kann ich die Ausführungen des Herrn Schulz, wie aus meiner Arbeit hervorgeht, nur bestätigen.

Zum Schlusse meiner Arbeit sei es mir noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Jaffe, unter dessen Leitung ich vorstehende

Arbeit ausführte, meinen wärmsten Dank für die Unterstützung, die er mit Rat und That mir gütigst zu teil werden liess, auszusprechen. Desgleichen danke ich dem Assistenten an dem pharmakologischen Institute, Herrn Privatdocenten Dr. Lassar-Cohn, für das Interesse, welches er meiner Arbeit zugewandt, aufs Herzlichste.

Thesen.

1. Bei Behandlung der subcutanen Fracturen sind die Gyps-Hanf-Schienen-Verbände den circulären vorzuziehen.
2. Bei doppelseitiger Hasenscharte mit Wolfsrachen ist die Wegnahme des Zwischenkiefers empfehlenswert.

Vita.

Ich, Sally Cohn, bin am 28. September 1868 in Schneidemühl geboren. Meine Schulbildung erhielt ich auf dem Kneiphöfischen Stadtgymnasium zu Königsberg i. Pr., welches ich Ostern 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich darauf dem Studium der Medizin an der Albertus-Universität zu Königsberg in Pr. Am 5. März 1889 bestand ich das Tentamen physicum, am 1. März 1893 die medizinische Staatsprüfung, am 11. März 1893 das Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privatdocenten:

Braun, J. Caspary, R. Caspary †, Chun, Dohrn, v. Esmarch, Gruenhagen, Hermann, v. Hippel, Jaffe, Langendorff, Lichtheim, Lossen, Mikulicz, Muenster, Nauwerck, Neumann, Pape, Samuel, Seeliger, Schirmer, Schneider, Schreiber, Stetter, Stieda, Treitel, Zander.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich hiermit meinen verbindlichsten Dank.